



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 676 395 A2**

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑰ Anmeldenummer: 95105088.9

⑱ Anmeldetag: 05.04.95

⑤① Int. Cl.⁶: **C07D 207/40, C07D 307/68, C07D 333/38, C07D 403/04, C07D 405/04, C07D 409/04, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 409/12, A61K 31/34**

③① Priorität: 11.04.94 DE 4412334

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 11.10.95 Patentblatt 95/41

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

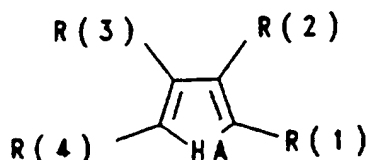
⑦① Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
 Brüningstrasse 50
 D-65929 Frankfurt am Main (DE)

⑦② Erfinder: **Kleemann, Heinz-Werner, Dr.**
 Mainstrasse 29
 D-65474 Bischofsheim (DE)

Erfinder: **Lang, Hans-Jochen, Dr.**
 Rüdeshheimer Strasse 7
 D-65719 Hofheim (DE)
 Erfinder: **Schwark, Jan-Robert, Dr.**
 Loreleistrasse 63
 D-65929 Frankfurt (DE)
 Erfinder: **Weichert, Andreas, Dr.**
 Leipziger Strasse 21
 D-63329 Egelsbach (DE)
 Erfinder: **Scholz, Wolfgang, Dr.**
 Unterortstrasse 30
 D-65760 Eschborn (DE)
 Erfinder: **Albus, Udo, Dr.**
 Am Römerkastell 9
 D-61197 Florstadt (DE)

⑤④ **Substituierte N-Heteroaroylguanidine, als Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters, als Antiarrhythmika und als Inhibitoren der Proliferation von Zellen.**

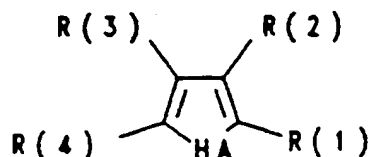
⑤⑦ Die Erfindung betrifft Heteroaroylguanidine der Formel I



worin die Substituenten HA und R(1) bis R(5) die in Anspruch 1 wiedergegebenen Bedeutungen haben. Diese Verbindungen I haben sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behandeln von Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na⁺/H⁺ Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelö-

sten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlungen von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Die Erfindung betrifft Heteroaroylguanidine der Formel I



10 worin bedeuten:

HA SO_m, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, -C_{am}H_{2am}R(81),

am Null, 1, 2 R(81) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

15 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(82)R(83), mit R(82) und R(83) H oder CH₃;
oder

R(81) (C₁-C₉)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3

20 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino;

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH₂)₂,

und der jeweils andere

25 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C₁-C₃)-Alkyl, -OR(6), C_rF_{2r+1}, -CO-N = C(NH₂)₂, -NR(6)R(7),

R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl,

r 1, 2, 3, 4,

R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH₂)_p-(C_q-F_{2q+1}), R(8)-SO_{bm}, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R(12)R-

30 (13)N-SO₂-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

X Sauerstoff, S, NR(14),

R(14) H, (C₁-C₃)-Alkyl,

bm Null, 1, 2,

35 p Null, 1, 2,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, -C_nH_{2n}-R(15), CF₃,

n Null, 1, 2, 3, 4,

40 R(15) (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder C₁-C₄-Alkyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H steht, R(10) und R(13) unabhängig

H oder (C₁-C₄)-Alkyl,

45 wobei R(9) und R(10) sowie R(12) und R(13) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C₁-C₈)-Alkyl, -C_{al}H_{2al}R(18),

50 al Null, 1, 2

R(18) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH₃;

oder

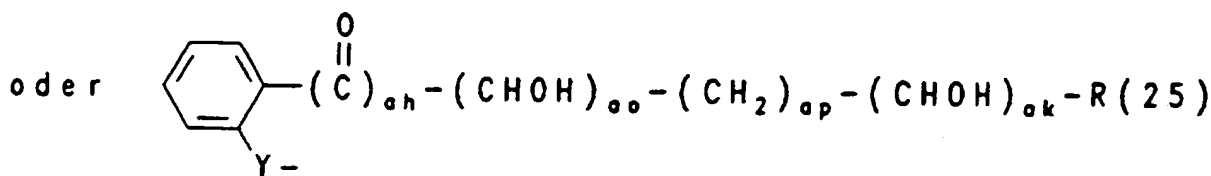
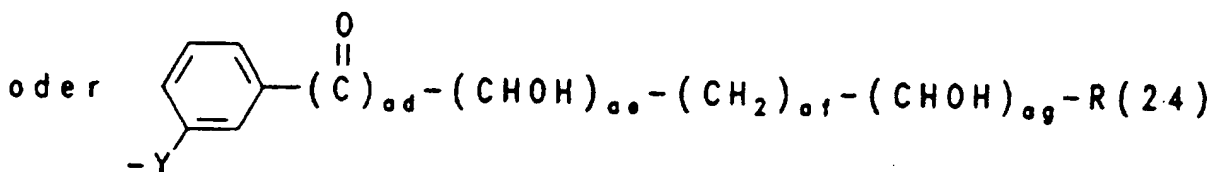
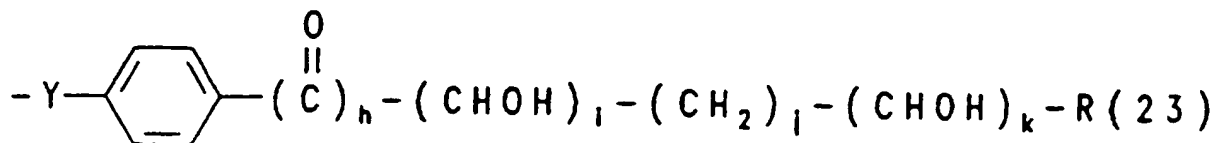
55 R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C₁-C₉)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-.

h, ad, ah unabhängig Null, 1.

i, j, k, ae, af, ag, ao, ap und ak unabhängig Null, 1, 2, 3, 4.

wobei jedoch jeweils

h, i und k nicht gleichzeitig Null,

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind.

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl.

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, -C₉H₂₉R(26).

g Null, 1, 2, 3, 4

R(26) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl.

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F,

Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

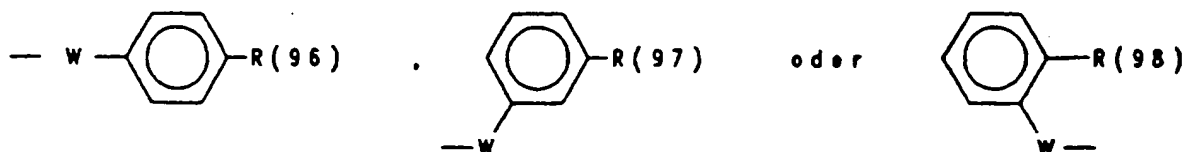
R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig -C_aH_{2a}-(C₁-C₉)-Heteroaryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

a Null, 1, 2,

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander wie R(29) definiert oder Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyloder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander



R(96), R(97), R(98) unabhängig (C₁-C₈)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino, Benzyl,

W Sauerstoff, S oder NR(36)-,

R(36) H, (C₁-C₄)-Alkyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂-,

cm 1 oder 2,

R(37) (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl,

-C₅H₂₅-R(40),

s Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(40) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

R(38) H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, -C_wH_{2w}-R(43),

w Null, 1, 2, 3, 4,

R(43) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

R(39) H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(46)X(1)-,

X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (D = O)A-, NR(48)C = MN⁽ⁿ⁾R(49)-,

M Sauerstoff, S,

A Sauerstoff, NR(50),

D C, SO

R(46) (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (CH₂)_bC_dF_{2d+1}, -C_xH_{2x}-R(51),

b Null, 1,

d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

x Null, 1, 2, 3, 4,

R(51) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

R(47), R(48) und R(50) unabhängig

Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

R(49) definiert wie R(46), wobei

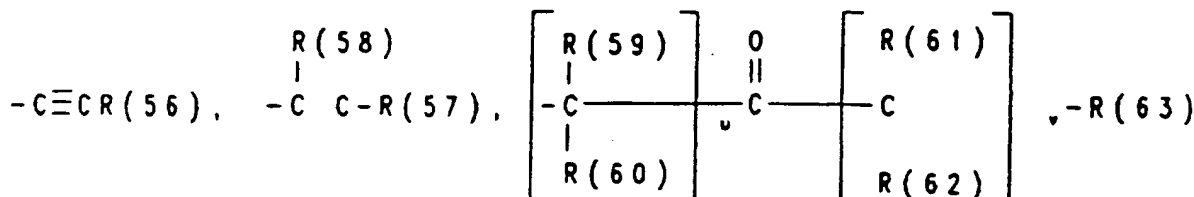
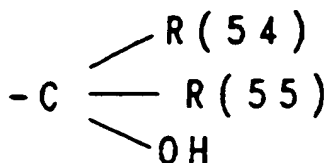
R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

wobei A und N⁽ⁿ⁾ an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

-SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),



R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden

-(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CH₂OH)_t-R(71) oder

-(CH₂)_{ab}-O-(CH₂-CH₂O)_{ac}-R(72),

R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,

u 1, 2, 3, 4,

v Null, 1, 2, 3, 4,

y, z, aa gleich oder verschieden

Null, 1, 2, 3 oder 4,

t 1, 2, 3, 4,

R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden

Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, oder

R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom

ein (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

R(63)

H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, -C₆H_{2e}-R(73),

e Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(56), R(57) und R(73) unabhängig

Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder (C₁-C₄)-Alkyl,

oder R(56), R(57) und R(73) unabhängig (C₁-C₃)-Heteroaryl,

das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;

R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62) Wasserstoff oder Methyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander R(76)-NH-SO₂-,

R(76) R(77)R(78)N-(C=Y')-,

Y' Sauerstoff, S, N-R(79),

R(77) und R(78) gleich oder verschieden

H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, -C₇H_{2f}-R(80),

f Null, 1, 2, 3, 4,

R(80) (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches unsubstituiert oder substituiert mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methoxy oder

(C₁-C₄)-Alkyl, oder

R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei

R(79) wie R(77) definiert ist oder gleich Amidin;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

NR(84)R(85),

R(84), R(85) unabhängig voneinander

H, (C₁-C₄)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch

Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

oder von denen eine oder zwei CH₂-Gruppen durch CH-C_{dm}H_{2dm+1} ersetzt sein können,
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze,

wobei jedoch Verbindungen ausgenommen sind, in denen die Reste R(1) bis R(4) sowie HA folgendermaßen kombiniert sind:

R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	HA
CON = C(NH ₂)	H	H	Et	O
CON = C(NH ₂)	H	H	Me	O
CON = C(NH ₂)	H	H	H	O

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

HA SO_m, O, NR(5).

m Null, 1, 2.

R(5) Wasserstoff, Methyl,

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH₂)₂.

und der jeweils andere Wasserstoff, F, Cl, CH₃, -OH, -CO-N = C(NH₂)₂.

R(3) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, C_q-F_{2q+1}, R(8)-SO₂,

R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO-, R(12)R(13)N-SO₂-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6.

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_nH_{2n}-R(15), CF₃,

n Null, 1, 2, 3, 4.

R(15) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder Methyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H stehen,

R(10) und R(13) unabhängig H oder Methyl,

oder

R(3) (C₁-C₈)-Alkyl, -C_{2n}H_{2n}-R(18).

al Null, 1, 2

R(18) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH₃;

oder

R(3) Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, die über C oder N verknüpft sind und die unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

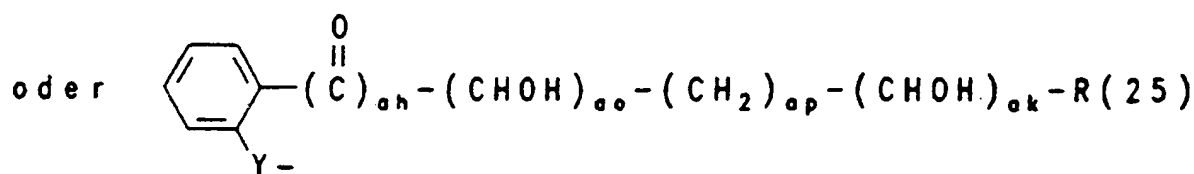
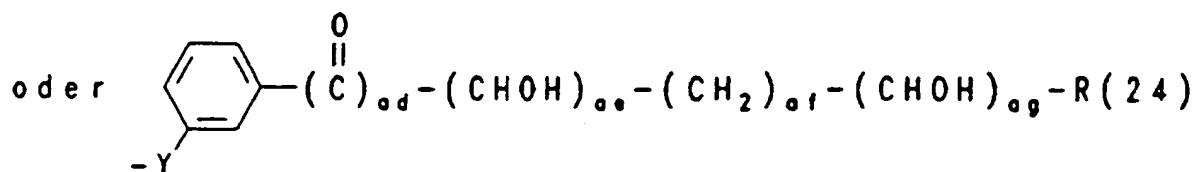
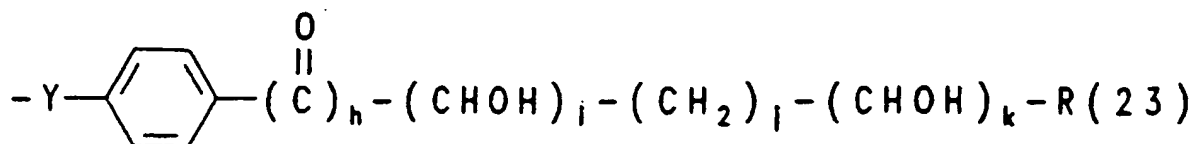
oder

R(3) -C≡CR(56).

R(56) Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H, CH₃,

R(4)



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-,

h, ad, ah unabhängig Null, 1,

25 i, k, ag, ao und ak unabhängig Null, 1, 2, 3,

j, af und ap unabhängig Null, 1,

wobei jedoch jeweils

h, i und k nicht gleichzeitig Null,

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

30 ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind,

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, Methyl,

oder

R(4) Wasserstoff, F, Cl, Br, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, C_q-F_{2q+1}, (C₃-C₈)-Alkenyl,

-C_gH_{2g}R(26),

35 wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4,

g Null, 1, 2,

R(26) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

40 Methyl, Methoxy oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, CH₃,

oder

R(4) SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig -C_aH_{2a}-(C₁-C₉)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

45 das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

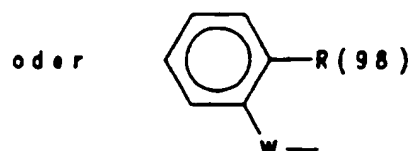
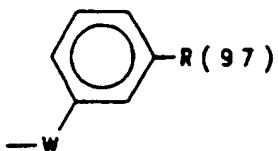
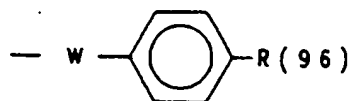
a Null, 1,

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander

Wasserstoff, CH₃,

50 oder

R(4)



R(96), R(97), R(98) unabhängig Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 2 Resten aus der Reihe

F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Dimethylamino, Benzyl,

W Sauerstoff, S oder NR(36)-,

5 R(36) H, Methyl,

oder

R(4) R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂-,

R(37) (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C₅H₂₅-R(40),

s Null, 1,

10 R(40) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, CH₃,

R(38) H, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_wH_{2w}-R(43),

w Null, 1,

15 R(43) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

das nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl, CH₃,

R(39) H, CH₃,

wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-

20 Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann;

oder

R(4) R(46)X(1)-,

X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (C=O)A-, NR(48)C=MN^(*)R(49)-,

M Sauerstoff,

25 A Sauerstoff, NR(50),

R(46) (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, (CH₂)_bC_dF_{2d+1}, -C_xH_{2x}-R(51),

b Null, 1,

d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

x Null, 1,

30 R(51) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, CH₃,

R(47), R(48) und R(50)

Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl,

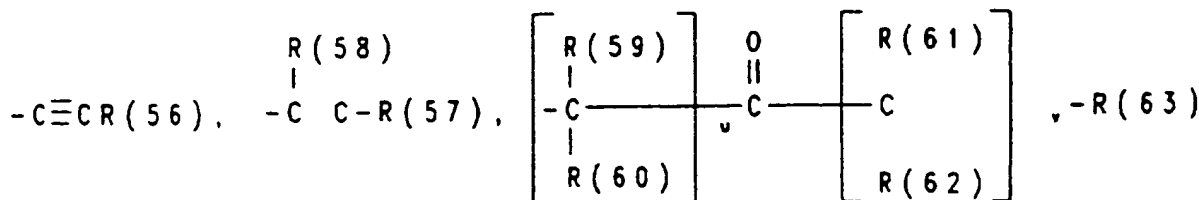
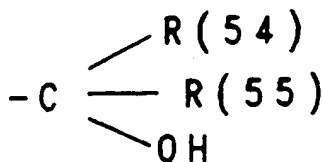
35 R(49) definiert wie R(46), wobei

R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

wobei A und N^(*) an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;

oder

40 R(4) -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),



R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden
 -(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CH₂OH)_l-R(71) oder

$-(CH_2)_{ab}-O-(CH_2-CH_2O)_{ac}-R(72)$,

R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,

u 1, 2,

v Null, 1, 2,

5 y, z, aa gleich oder verschieden

Null, 1, 2,

t 1, 2, 3,

R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden Wasserstoff, CH_3 ,

oder

10 R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom ein (C_3-C_6) -Cycloalkyl;

R(63)

H, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $-C_6H_{2e}-R(73)$,

e Null, 1, 2,

15 R(56), R(57) und R(73) unabhängig

Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , Methyl, Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder CH_3 ,

oder

20 R(56), R(57) und R(73) unabhängig

(C_1-C_3) -Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;

R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62)

25 Wasserstoff oder Methyl,

oder

R(4) R(76)-NH-SO₂-,

R(76) R(77)R(78)N-(C=Y')-,

Y' Sauerstoff, S, N-R(79),

30 R(77) und R(78) gleich oder verschieden

H, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_4) -Alkenyl, $-C_7H_{21}-R(80)$,

f Null, 1,

R(80)

(C_5-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl,

35 welches unsubstituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , Methoxy oder CH_3 , oder

R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH_2 -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N- CH_3 oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei

R(79) wie R(77) definiert ist,

oder

40 R(4) NR(84)R(85),

R(84), R(85) unabhängig voneinander

H, (C_1-C_4) -Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH_2 -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N- CH_3 oder H-Benzyl ersetzt sein kann,

oder von denen eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch $CH-CH_3$ ersetzt sein können.

45 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:



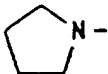
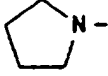

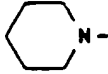
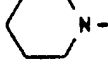
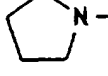
R(1)

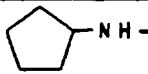
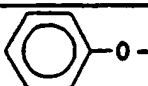
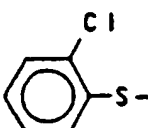

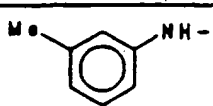
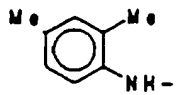

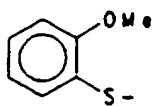
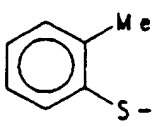
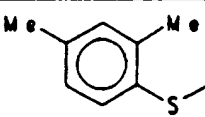
$-CO-N=C(NH_2)_2$


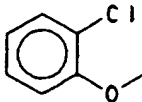

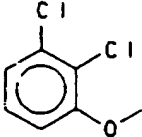

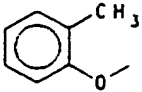

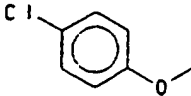

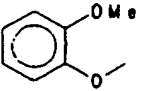

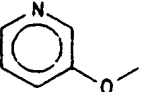
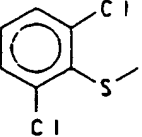
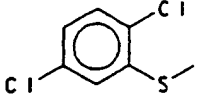
HA


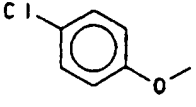
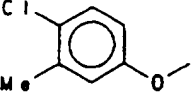
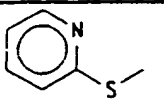
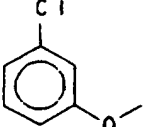
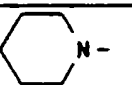
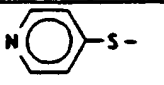


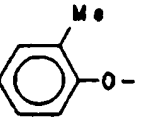
S, O, NH, NCH_3

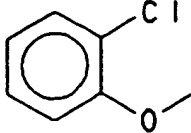

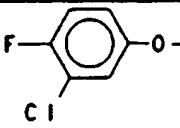

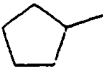
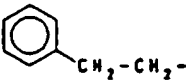
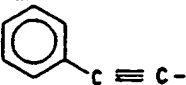
50 und die Reste R(2) bis R(4) wie folgt kombiniert sind:

R(2)	R(3)	R(4)
H	n-BuNH-	Cl
H	H ₂ NSO ₂ ⁻	 S-
H	MeSO ₂	 S-
H	 N-	Me
H	 N-	 O-
H	 N-	Me
H	 N-	Cl
H	 N-	MeSO ₂ ⁻

	H	MeSO ₂	NH ₂
5	H	MeSO ₂ ⁻	
	H	MeSO ₂ ⁻	
10	H	MeSO ₂ ⁻	
15	H	MeSO ₂ ⁻	
20	H	MeSO ₂ ⁻	
25	H	MeSO ₂ ⁻	
30	H	Cl ⁻	
	H	MeSO ₂	(CH ₃) ₂ -CHCH ₂ -O-
35	H	MeSO ₂	
40	H	MeSO ₂	
45	H	MeSO ₂	
50			

H		
H		
H		
H		
H		
H		
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
Me	Me	H
H	MeSO ₂ ⁻	i-Pr
H	CF ₃	H

H		Cl
H	MeSO ₂ ⁻	MeNH-
H	MeSO ₂ ⁻	Et ₂ N-
H	t-Bu	OH
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	2-Naphthyl
H	MeSO ₂ ⁻	
H		Me
H		
H	Cl	Et ₂ N-
H	Me ₂ N-	H

H	MeSO ₂ ⁻	
H	Br	NH ₂
H	Cl	H
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
H	CF ₃	CF ₃
H	Me	Me
H	I	CF ₃
H	Me	H
H	H	t-Bu
H	MeSO ₂ ⁻	
H	Me	Cl
H	Br	Me
H	Cl	MeO-
H	MeCO-	
H	Br	Br
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
NH ₂	Br	Me

5

10

15

20

25

30





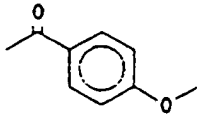
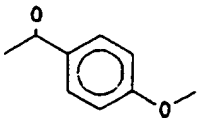
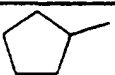
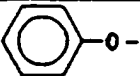

35


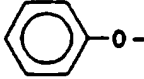


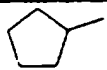
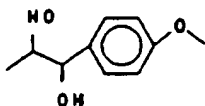

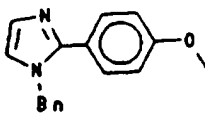
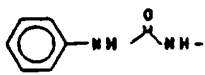
40

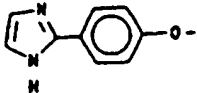
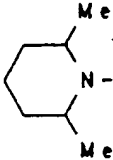
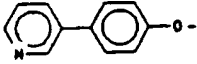
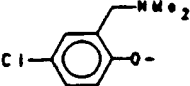
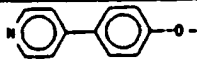
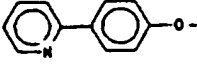
45

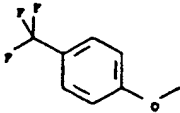
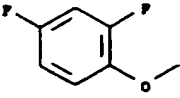
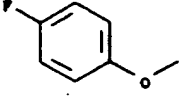
50

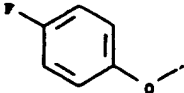
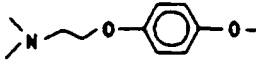
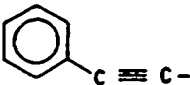
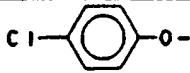
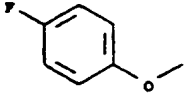
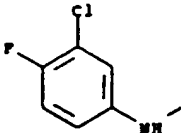
55

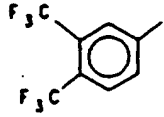
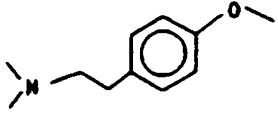
H	Me ₂ N-	t-Bu
H	MeSO ₂ -	
H		H
H		MeO-
H	Me	Br
H	Cl	F
H	t-Bu	H
NH ₂	Cl	H
H		Me ₂ N
H	Me ₂ N	Cl
H	MeSO ₂ -	7-Isochinolinoxy
H	MeSO ₂ -	6-Chinolinoxy
H	MeSO ₂ -	
H	MeSO ₂ -	
H	MeSO ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -
H	MeSO ₂ -	
H	Me ₂ N-	
H	Me ₂ N-	
H	Me	Me ₂ N-

H		
H	Me	
H	Cl	i-Pr
H		i-Pr
H	MeSO ₂ ⁻	5-Chinolinoxyl
H		CF ₃
H	i-Pr	MeSO ₂ ⁻
H	i-Pr	CF ₃
H	H	i-Pr
NH ₂	Br	Br
H	MeSO ₂ ⁻	
H		MeSO ₂ ⁻
H	MeSO ₂ ⁻	
H	Cl	
H	Me ₂ N	i-Pr
H	MeHN-	i-Pr
H	Cl	Cl
H	Me	H ₂ N-
H	Cl	H ₂ N

H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
H	Me ₂ N-	i-Pr
CF ₃	H	CF ₃
H	Br	Me
H	Me	Cl
H	Me ₂ N	Me
H	CF ₃	MeHN-
H	CH ₃ CO-	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂
H	MeSO ₂ ⁻	
H	CF ₃ -O-	H
H	Me	Me ₂ N
H	Cl	Me ₂ N-
H	MeSO ₂ ⁻	
H	CH ₃ CO-	i-Pr
H	Br	BnO-
H	CF ₃	Br
H	i-Pr	MeO-
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	

	H	MeO-	t-Bu
	H	Br	i-Pr
5	CF ₃	H	H
	H	CF ₃	F
	H	Ph	CF ₃
10	H	CF ₃	1-Imidazolyl
	H	MeCO-	t-Butylmethyl
	H	Br	F
15	H	Br	MeO-
	H	CF ₃	PhO-
	H	CF ₃	Cyclopentyl
	H	MeSO ₂ -	Cyclobutyl
20	H	Me	CF ₃
25	H	MeSO ₂ -	
	H	OH	t-Butyl
30	H	Cl	OMe
	H	CF ₃	i-Pr
	F	CF ₃	H
35	F	H	CF ₃
	H	t-Butyl	OMe
40	H	MeCO-	
45	H	MeCO-	
	H	t-Butyl	i-Butyl
50	H	CF ₃ CF ₂ -	i-Propyl

H	CF ₃ -SO ₂ -	
Cl	CF ₃	H
Cl	H	CF ₃
H	H	Perfluoro-i-propyl
H	H	H
H	MeSO ₂	
H	H	Perfluoro-n-propyl
H	CF ₃	
H	CF ₃	
H	CF ₃	
H	F	CF ₃
H	MeSO ₂ -	
H	t-Butyl	i-Propyl
H	t-Butyl	n-Butyl
H	i-Propyl	F
H	i-Butyl	F
H	Cl	1-Imidazolyl
H	H	CF ₃ -CF ₂ -
H	H	CF ₃

H	H	
H	MeSO ₂	
H	CF ₃ SO ₂	i-propyl

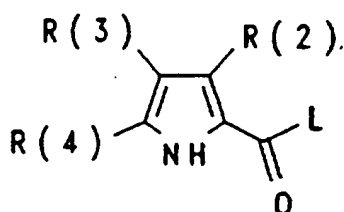
Unter (C₁-C₉)-Heteroaryl werden insbesondere Reste verstanden, die sich von Phenyl oder Naphthyl ableiten, in welchen eine oder mehrere CH-Gruppen durch N ersetzt sind und/oder in welchen mindestens zwei benachbarte CH-Gruppen (unter Bildung eines fünfgliedrigen aromatischen Rings) durch S, NH oder O ersetzt sind. Des weiteren können auch ein oder beide Atome der Kondensationsstelle bicyclischer Reste (wie im Indoliziny) N-Atome sein.

Als Heteroaryl gelten insbesondere Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnoliny.

Enthält einer der Substituenten R(1) bis R(5) ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die bezeichneten Alkylreste können sowohl geradkettig wie verzweigt vorliegen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



worin L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht, mit Guanidin umsetzt.

Die aktivierten Säurederivate der Formel II, worin L eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäurechloriden (Formel II, L = Cl), die man ihrerseits wiederum in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren (Formel II, L = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann.

Neben den Carbonsäurechloriden der Formel II (L = Cl) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate der Formel II in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Heteroarylcarbonsäurederivaten (Formel II, L = OH) herstellen, wie beispielsweise die Methylester der Formel II mit L = OCH₃ durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazole der Formel II durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol [L = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1,351-367 (1962)], die gemischten

Anhydride II mit Cl-COOC₂H₅ oder Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie auch die Aktivierungen von Heteroarylcarbonsäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)-methyl)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escor,

Leiden, 1991]. Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten der Formel II sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivates der Formel I mit Guanidin erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Heteroarylcarbonsäuremethylester (II, L = OMe) mit Guanidin Methanol, Isopropanol oder THF zwischen 20 °C und Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen II mit salzfreien Guanidin wurde vorteilhaft in inerten Lösungsmitteln wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan oder Isopropanol gearbeitet. Aber auch Wasser kann als Lösungsmittel dienen.

Wenn L = Cl bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, z.B. in Form von überschüssigen Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

Ein Teil der zugrundeliegenden Heteroarylcarbonsäurederivate der Formel II sind bekannt und in der Literatur beschrieben. Die unbekannten Verbindungen der Formel II können nach literatur-bekannten Methoden hergestellt werden, indem man beispielsweise 5-Halogen-4-chlorsulfonylbenzoesäuren mit Ammoniak oder Aminen in 4-Aminosulfonyl-5-Halogen-heteroarylcarbonsäuren bzw. mit einem schwachen Reduktionsmittel wie Natriumbisulfit und anschließender Alkylierung in 4-Alkylsulfonyl-5-Halogen-Heteroarylcarbonsäuren überführt und nach einer der oben beschriebenen Verfahrensvarianten zu erfindungsgemäßen Verbindungen I umgesetzt werden.

Die Einführung von substituierten Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffnucleophilen gelingt durch literaturbekannte Methoden der nucleophilen Substitution am Aromaten. Als Abgangsgruppe haben sich bei dieser Substitution Halogenide und Trifluormethansulfonate bewährt. Man arbeitet vorteilhaft in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel DMF oder TMU bei einer Temperatur zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 80 °C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels. Als Säurefänger dient vorteilhaft ein Alkali- oder Erdalkalisalz mit einem Anion hoher Basizität und geringer Nucleophilie, wie zum Beispiel K_2CO_3 .

Die Einführung der Alkyl- oder Arylsubstituenten gelingt durch literaturbekannte Methoden des Palladium-vermittelten cross-couplings von Arylhalogeniden mit beispielsweise Organozinkverbindungen, Organostannanen, Organoboronsäuren oder Organoboranen.

Heteroarylguanidine I sind im allgemeinen schwache Basen und können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren infrage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate.

Es war überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen keine unerwünschten und nachteiligen saldiuretischen, jedoch sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behandeln von Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+H^+ Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlungen von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der

Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten infrage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na^+/H^+ -Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielsweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Gegenüber den bekannten Verbindungen weisen die Verbindungen nach der Erfindung eine signifikant verbesserte Wasserlöslichkeit auf. Daher sind sie wesentlich besser für i.V.-Applikationen geeignet.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffes der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg, vorzugsweise 0,01 mg bis 10 mg, vorzugsweise 1 mg. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z.B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 100 mg pro Tag notwendig werden.

Analog der in den Ausführungsbeispielen angegebenen Vorschriften können die nachfolgend aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. deren physiologisch verträglichen Salze hergestellt

werden:

Liste der Abkürzungen:

5	MeOH	Methanol
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	TMU	N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff
	NBS	N-Bromsuccinimid
	AIBN	α,α -Azo-bis-isobutyronitril
10	EI	electron impact
	DCI	Desorption-Chemical Ionisation
	RT	Raumtemperatur
	EE	Ethylacetat (EtOAc)
	DIP	Diisopropylether
15	MTB	Methyltertiärbutylether
	mp	Schmelzpunkt
	HEP	n-Heptan
	DME	Dimethoxyethan
	FAB	Fast Atom Bombardment
20	CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
	THF	Tetrahydrofuran
	eq	Äquivalent
	ES	Elektrospray-Ionisation
	Me	Methyl
25	Et	Ethyl
	Bn	Benzyl
	ZNS	Zentralnervensystem
	Brine	gesättigte wäßrige NaCl-Lösung

30 Experimenteller Teil

Beispiel 1

5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

- 35 a) 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

1.1 g 1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 1.7 ml Perfluorisopropyliodid und 1.3 g FeSO₄ x 7 H₂O werden in 80 ml DMSO vorgelegt und bei RT 4.1 ml H₂O₂ (35%) langsam zutropft. 1.5 h wird bei RT gerührt, anschließend 3 x mit je 200 ml MTB extrahiert und die organische Phase noch 1 x mit 100 ml Wasser und 2x mit 100 ml Brine gewaschen. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie mit EE/HEP 1/4 liefert 310 mg eines farblosen Öls.
 40 R_f (EE/HEP 1/4) = 0.62 MS (DCI) : 308 (M + H)⁺

- 45 b) 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

310 mg 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 295 mg Guanidin werden in 5 ml wasserfreiem Isopropanol 4 h unter Rückfluß gekocht. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und mit EE chromatographiert. Man erhält 123 mg eines farblosen Öls.
 50 R_f (EE) = 0.26 MS (ES) : 335 (M + H)⁺
 Überführung in das Hydrochlorid liefert Weiße Kristalle, mp 165 °C
 Die Titelverbindungen der Beispiele 2 - 5 werden analog Beispiel 1 synthetisiert:

Beispiel 2

5-Heptafluoro-n-propyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

5 R_f (EE) = 0.20 MS (ES) : 335 (M + H)⁺
 mp (Hydrochlorid) : 207 °C

Beispiel 3

10 5-Pentafluoroethyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

R_f (EE) = 0.16 MS (DCI) : 285 (M + H)⁺
 mp (Hydrochlorid) : 210 °C

15 Beispiel 4

5-Trifluoromethyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

20 R_f (EE) = 0.16 MS (DCI) : 235 (M + H)⁺
 mp (Hydrochlorid) : 230 °C

Beispiel 5

1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

25 R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.13 MS (ES) : 167 (M + H)⁺
 mp (Hydrochlorid) : 255 °C

Beispiel 6

30 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

a) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure

35 10 g Thiophen-2-carbonsäure werden in 100 ml Essigsäure und 100 ml Wasser gelöst und bei 0 °C eine Lösung von 4 ml Brom in 50 ml Essigsäure und 50 ml Wasser während einer Stunde zugetropft. 1 h wird bei 0 °C nachgerührt, das Produkt abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 4.8 g farbloser Kristalle, mp 140 °C

40 R_f (MTB 2% HOAc) = 0.54 MS (DCI) : 207 (M + H)⁺

b) 5-Brom-4-chlorsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure

45 37 g 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure werden bei RT in 133 ml Chlorsulfonsäure gelöst und bei 100 °C 45 min gerührt. Anschließend wird auf 1 kg Eis gegossen und das Produkt abgesaugt. Man erhält 53 g eines farblosen Feststoffs, mp 96 °C

R_f (MTB 2% HOAc) = 0.3 MS (DCI) : 305 (M + H)⁺

c) 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure

50 27.5 g Natriumsulfit werden in 300 ml Wasser gelöst und bei 70 °C portionsweise insgesamt 35 g 5-Brom-4-chlorsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure zugegeben, wobei mit 10 N NaOH pH = 9 - 11 gehalten wird. 2h wird bei 70 °C nachgerührt, dann mit HCl auf pH = 1 gestellt und das Produkt abgesaugt. Man erhält 41 g farbloser Kristalle.

mp 195 °C (Zersetzung)

d) 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure, Dinatriumsalz

41 g 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure werden in 150 ml Wasser suspendiert und mit 90 ml 2 N NaOH versetzt (pH = 10). Das Wasser wird im Vakuum entfernt, mit 1 l Aceton verrührt und das Produkt abgesaugt. Man erhält 46 g eines farblosen, amorphen Feststoffs, der direkt weiter umgesetzt wird.

e) 5-Brom-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

46 g der Titelverbindung 6 d) werden in 150 ml DMF suspendiert und mit 32 ml Methyljodid versetzt. 5 h wird bei 50 °C gerührt, auf 1 l Wasser gegossen und das Produkt abgesaugt. Man erhält 35 g eines farblosen Feststoffs, mp 135 °C
 R_f (DIP) = 0.20 MS (DCI) : 299 (M + H)⁺

f) 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

30 ml einer 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in THF werden zu 140 ml einer 0.5 M Lösung von Zinkchlorid in THF hinzugefügt. 5 h wird bei 50 °C gerührt und das entstandene Isopropylzink-Derivat als Lösung A weiterverwendet.

6 g 5-Brom-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester, 0.6 g [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]Pd(II)Cl₂ x CH₂Cl₂ und 180 mg CuI werden in 100 ml wasserfreiem THF 10 min bei RT gerührt und anschließend Lösung A zugetropft. 18 h wird bei RT nachgerührt und anschließend das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 200 ml gesättigter wässriger NaHSO₄-Lösung suspendiert und 3 x mit je 200 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wird getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und je einmal mit DIP und EE/HEP 1:3 chromatographiert. Man erhält 1.7 g eines farblosen Öls.

R_f (DIP) = 0.29 R_f (EE/HEP 1:3) = 0.32 MS (DCI) : 253 (M + H)⁺

g) 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

700 mg 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester und 790 mg Guanidin werden in 5 ml wasserfreiem Isopropanol gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt, 80 ml Wasser zugegeben, mit wässriger HCl auf pH = 2 eingestellt und das Produkt abfiltriert. Der Niederschlag wird in 50 ml gesättigter wässriger Na₂CO₃-Lösung gewaschen und 3 x mit je 50 ml EE extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 850 mg eines amorphen Feststoffs.

R_f (MeOH/EE 1:10) = 0.41 MS (ES) : 290 (M = H)⁺

mp (Hydrochlorid) : 267 °C

mp (Methansulfonat) : 128 °C

Die Titelverbindungen der Beispiele 7, 8 und 10 wurden analog Beispiel 6 g) synthetisiert:

Beispiel 7

5-Methyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

mp (Hydrochlorid) : 236 °C MS (DCI) : 184 (M + H)⁺

45

Beispiel 8

4,5-Dibrom-thiophen-2-carbonsäureguanidid

mp (Hydrochlorid) : 268 °C MS (DCI) : 326 (M + H)⁺

Beispiel 9

4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

5 a) 4-Brom-5-methylthio-thiophen-2-carbonsäure

25 g 4,5-Dibrom-thiophen-carbonsäure, 12,2 g NaSCH₃ und 60 g K₂CO₃ werden in 1 l DMF 5 h lang bei 120 °C gerührt. Anschließend wird auf 3 l Wasser gegossen, mit HCl auf pH = 1 gestellt, das Produkt abgesaugt und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

10 Ausbeute: 14 g amorphes Pulver.

R_f (DIP 2% HOAc) = 0.46

b) 4-Brom-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure

15 14 g Methylthio-Verbindung 9 a) werden in 500 ml CH₂Cl₂ gelöst, und dann werden 41 g m-Chlorperbenzoesäure portionsweise zugegeben. 1.5 h wird bei RT gerührt, anschließend das Solvens im Vakuum entfernt und das Produkt ohne Reinigung verestert.

R_f (DIP 2% HOAc) = 0.10

20 c) 4-Brom-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester

Das gesamte Rohprodukt des Beispiels 9b) wird in 200 ml MeOH mit 50 ml SOCl₂ versetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Überschüssiges SOCl₂ sowie das Solvens werden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DIP chromatographiert. Man erhält 11 g eines farblosen Öls.

25 R_f (DIP) = 0.28 MS (DCI) : 299 (M + H)⁺

d) 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester

30 30 ml einer 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in Diethylether werden zu einer 1 M Lösung von ZnCl₂ in Diethylether zugetropft und 6 h unter Rückfluß gekocht. (Lösung A)
6 g Bromid 9 c), 588 mg [1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]Pd(II)Cl₂ und 183 mg CuI werden in 100 ml THF 10 min. bei RT gerührt und anschließend mit Lösung A versetzt. 19 h wird bei RT gerührt, 200 ml EE zugegeben und je 1 x mit 200 ml Wasser und 200 ml Brine gewaschen. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und mit EE/HEP 1:2 chromatographiert.

35 Man erhält 2 g eines farblosen Öls.

R_f(EE/HEP 1:2) = 0.25 MS (DCI) : 263 (M + H)⁺

e) 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

40 1 g Methylester 9 d) werden analog Beispiel 6 g) mit 1.1 g Guanidin umgesetzt. Man erhält 900 mg eines amorphen Pulvers.

R_f(EE/MeOH 10:1) = 0.41 MS (ES) : 290 (M + H)⁺

Die Verbindung wird in das Methansulfonat überführt. mp = 210 °C

45 Beispiel 10

3-Methyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

mp (Hydrochlorid) : 232 °C MS (DCI) : 184 (M + H)⁺

50

Pharmakologische Daten:

Inhibition des Na⁺/H⁺-Exchangers von Kaninchenerythrocyten

55 Weiße Neuseeland-Kaninchen (Ivanovas) erhielten eine Standard-Diät mit 2% Cholesterin für sechs Wochen, um den Na⁺/H⁺-Austausch zu aktivieren und so den Na⁺-Influx in die Erythrocyten via Na⁺/H⁺-Austausch flammenphotometrisch bestimmen zu können. Das Blut wurde den Ohrarterien entnommen und durch 25 IE Kalium-Heparin ungerinnbar gemacht. Ein Teil jeder Probe wurde zur Doppelbestimmung des

Hämatokrits durch Zentrifugieren benutzt. Aliquots von jeweils 100 μ l dienen zur Messung des Na^+ -Ausgangsgehalts der Erythrocyten.

Um den Amilorid-sensitiven Natrium-Influx zu bestimmen, wurden 100 μ l jeder Blutprobe in jeweils 5 ml eines hyperosmolaren Salz-Sucrose-Mediums (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 Sucrose, 0,1 Ouabain, 20 Tris-hydroxymethyl-aminomethan) bei pH 7,4 und 37 °C inkubiert. Die Erythrocyten wurden danach dreimal mit eiskalter MgCl_2 -Ouabain-Lösung (mmol/l: 112 MgCl_2 , 0,1 Ouabain) gewaschen und in 2,0 ml destilliertem Wasser hämolysiert. Der intrazelluläre Natriumgehalt wurde flammenphotometrisch bestimmt.

Der Na^+ -Nettoinflux wurde aus der Differenz zwischen Natrium-Ausgangswerten und dem Natriumgehalt der Erythrocyten nach Inkubation errechnet. Der Amiloridhemmbare Natrium-Influx ergab sich aus der Differenz des Natriumgehalts der Erythrocyten nach Inkubation mit und ohne Amilorid 3×10^{-4} mol/l. Auf diese Weise wurde auch bei den erfindungsgemäßen Verbindungen verfahren.

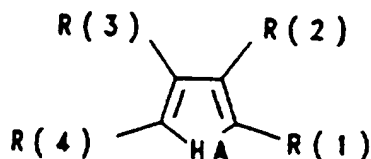
Ergebnisse

Inhibition des Na^+/H^+ -Exchangers:

Beispiel	IC_{50} [$\mu\text{mol/l}$]
1	0.3
2	1.0
3	0.3
4	0.2
5	5.0
6	0.5
7	3
8	0.5

Patentansprüche

1. Heteroaroylguanidine der Formel I



worin bedeuten:

HA SO_m , O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, $-\text{C}_{am}\text{H}_{2am}\text{R}(81)$,

am Null, 1, 2

R(81) (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , Methyl, Methoxy oder NR(82)R(83), mit R(82) und R(83) H oder CH_3 ;

oder

R(81) (C_1-C_9) -Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , CH_3 , Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino; einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

$-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$.

und der jeweils andere

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C₁-C₃)-Alkyl, -OR(6), C₂F_{2r+1}, -CO-N=C(NH₂)₂, -NR(6)R(7),

R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl,

r 1, 2, 3, 4,

R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH₂)_p-(C_q-F_{2q+1}), R(8)-SO_{bm}, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R-

(12)R(13)N-SO₂-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

X Sauerstoff, S, NR(14),

R(14) H, (C₁-C₃)-Alkyl,

bm Null, 1, 2,

p Null, 1, 2,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C₁-C₅)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, -C_nH_{2n}-R(15), CF₃,

n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder C₁-C₄-Alkyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H steht,

R(10) und R(13) unabhängig

H oder (C₁-C₄)-Alkyl,

wobei R(9) und R(10) sowie R(12) und R(13) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,

von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C₁-C₈)-Alkyl, -C_{al}H_{2al}R(18),

al Null, 1, 2

R(18) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH₃;

oder

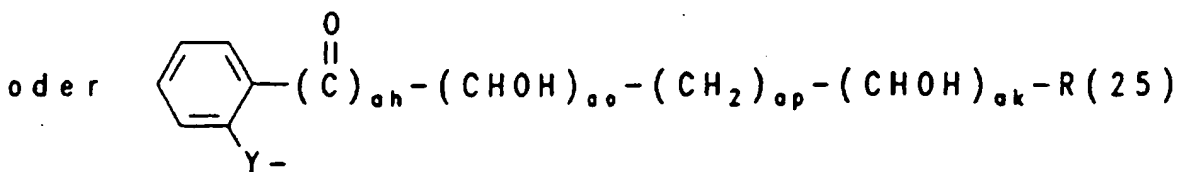
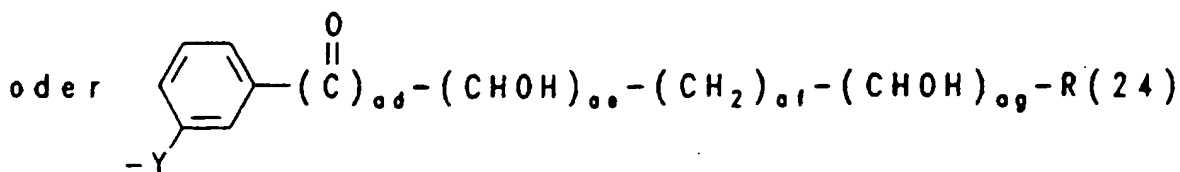
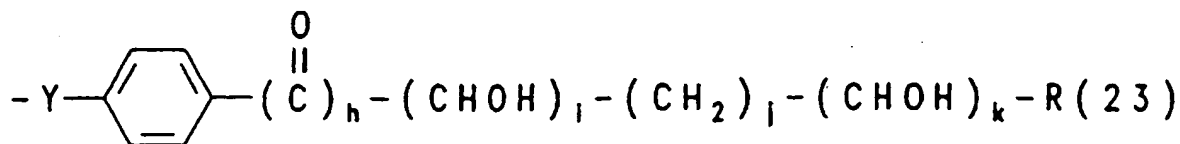
R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C₁-C₉)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-,

h, ad, ah unabhängig Null, 1,

i, j, k, ae, af, ag, ao, ap und ak unabhängig Null, 1, 2, 3, 4,

wobei jedoch jeweils

h, i und k nicht gleichzeitig Null,

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind,

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, -C₉H₂₉R(26),

g Null, 1, 2, 3, 4

R(26) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy

oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

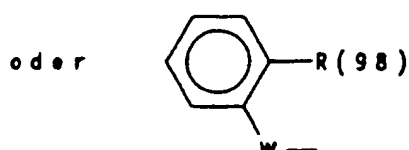
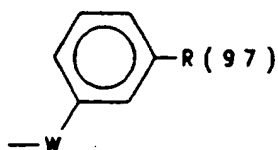
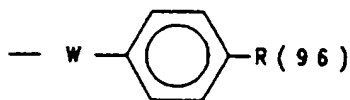
R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig -C₈H_{2a}-(C₁-C₉)-Heteroaryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

a Null, 1, 2,

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander wie R(29) definiert oder Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander



R(96), R(97), R(98) unabhängig (C₁-C₉)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino, Benzyl,

W Sauerstoff, S oder NR(36)-

R(36) H, (C₁-C₄)-Alkyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂-,

cm 1 oder 2,

R(37) (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, -C₅H₂₅-R(40),

s Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(40) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

R(38) H, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl,

-C_wH_{2w}-R(43),

w Null, 1, 2, 3, 4,

R(43) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(44)-R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

R(39) H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(46)X(1)-,

X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (D = O)A-, NR(48)C = MN^(*)R(49)-,

M Sauerstoff, S,

A Sauerstoff, NR(50),

D C, SO

R(46) (C₁-C₃)-Alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (CH₂)_bC_dF_{2d+1}-, -C_xH_{2x}-R(51),

b Null, 1,

d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

x Null, 1, 2, 3, 4,

R(51) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl, Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

R(47), R(48) und R(50) unabhängig

Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

R(49) definiert wie R(46), wobei

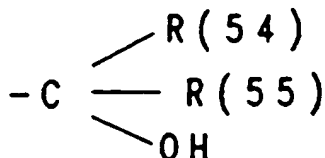
R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

wobei A und N^(*) an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;

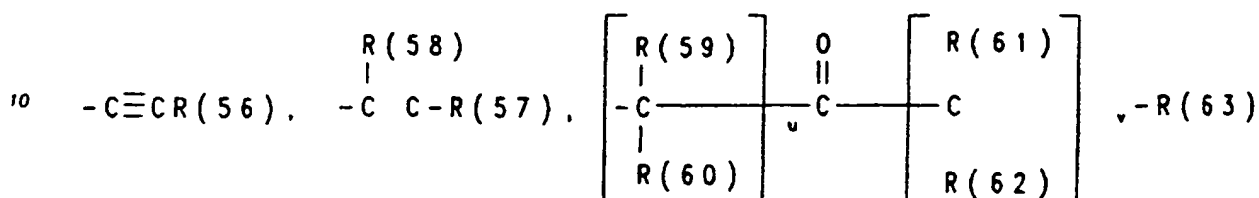
oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

-SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),



5



15

R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden

-(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CH₂OH)_t-R(71) oder

-(CH₂)_{ab}-O-(CH₂-CH₂O)_{ac}-R(72).

R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,

20

u 1, 2, 3, 4,

v Null, 1, 2, 3, 4,

y, z, aa gleich oder verschieden

Null, 1, 2, 3 oder 4,

t 1, 2, 3, 4,

25

R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden

Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, oder

R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom ein (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

R(63)

30

H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, -C₆H₂₆-R(73),

e Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(56), R(57) und R(73) unabhängig

Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder (C₁-C₄)-Alkyl,

35

oder R(56), R(57) und R(73) unabhängig (C₁-C₉)-Heteroaryl, das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;

R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62) Wasserstoff oder Methyl,

oder

40

R(3), R(4) unabhängig voneinander R(76)-NH-SO₂-,

R(76) R(77)R(78)N-(C=Y')-,

Y' Sauerstoff, S, N-R(79),

R(77) und R(78) gleich oder verschieden

H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, -C₇H₂₁-R(80),

45

f Null, 1, 2, 3, 4,

R(80) (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches unsubstituiert mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methoxy oder (C₁-C₄)-Alkyl, oder

R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei

50

R(79) wie R(77) definiert ist oder gleich Amidin;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

NR(84)R(85),

55

R(84), R(85) unabhängig voneinander

H, (C₁-C₄)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen,

von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder H-Benzyl ersetzt sein kann,

oder von denen eine oder zwei CH₂-Gruppen durch CH-C_{dm}H_{2dm+1} ersetzt sein können,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze,

wobei jedoch Verbindungen ausgenommen sind, in denen die Reste R(1) bis R(4) sowie HA folgendermaßen kombiniert sind:

R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	HA
CON = C(NH ₂)	H	H	Et	O
CON = C(NH ₂)	H	H	Me	O
CON = C(NH ₂)	H	H	H	O

2. Heteroaroylguanidine I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:

HA SO_m, O, NR(5)

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, Methyl,

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH₂)₂,

und der jeweils andere Wasserstoff, F, Cl, CH₃, -OH, -CO-N = C(NH₂)₂,

R(3) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, C_q-F_{2q+1}, R(8)-SO₂,

R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO-, R(12)R(13)N-SO₂-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_nH_{2n}-R(15), CF₃,

n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder Methyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H stehen,

R(10) und R(13) unabhängig H oder Methyl,

oder

R(3) (C₁-C₈)-Alkyl, -C₂₁H₂₁R(18),

al Null, 1, 2

R(18)(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH₃;

oder

R(3) Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, die über C oder N verknüpft sind und die unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

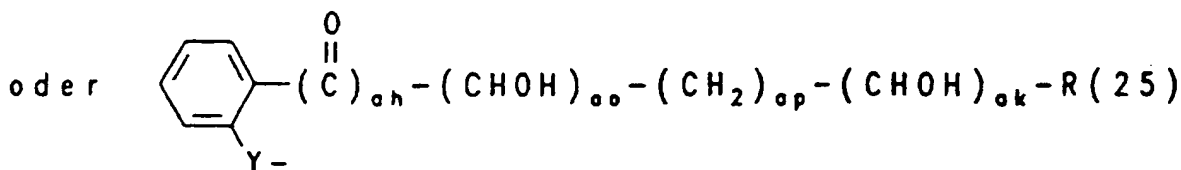
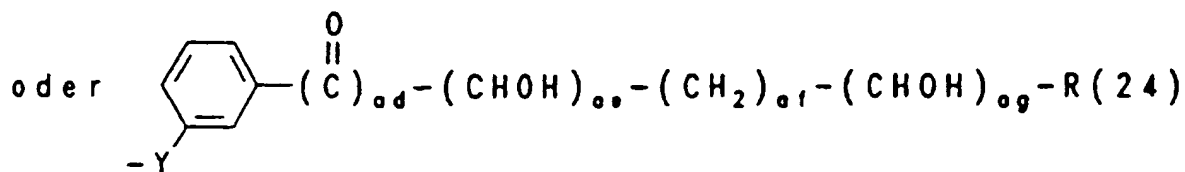
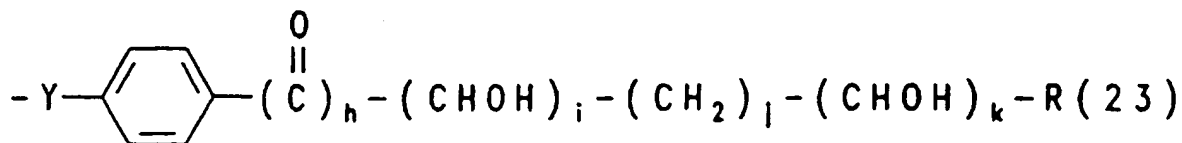
oder

R(3) -C≡CR(56),

R(56) Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H, CH₃,

R(4)



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-.

h, ad, ah unabhängig Null, 1.

i, k, ag, ao und ak unabhängig Null, 1, 2, 3.

j, af und ap unabhängig Null, 1.

wobei jedoch jeweils

h, i und k nicht gleichzeitig Null.

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind.

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, Methyl,

oder

R(4) Wasserstoff, F, Cl, Br, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, C_q-F_{2q+1}, (C₃-C₈)-Alkenyl,

-C_gH_{2g}R(26).

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist.

q Null, 1, 2, 3, 4.

g Null, 1, 2.

R(26) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl.

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, CH₃,

oder

R(4) SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig C₆H_{2a}-(C₁-C₉)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃,

Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

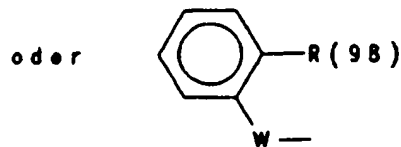
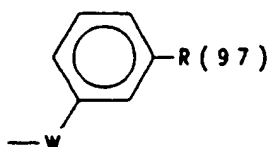
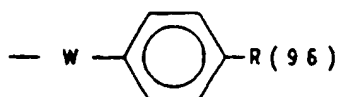
a Null, 1,

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander

Wasserstoff, CH₃.

oder

R(4)



R(96), R(97), R(98) unabhängig Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, das jeweils unsubstituiert

oder substituiert ist mit 1 bis 2 Resten aus der Reihe
F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Dimethylamino, Benzyl.
W Sauerstoff, S oder NR(36)-,
R(36) H, Methyl,

oder

R(4) R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂-,
R(37) (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C₅H₂₅-R(40),

s Null, 1,

R(40) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,
Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, CH₃,

R(38) H, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_wH_{2w}-R(43),

w Null, 1,

R(43) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

das nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,
Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl, CH₃,

R(39) H, CH₃,

wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-
Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann;

oder

R(4) R(46)X(1)-,

X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (C=O)A-, NR(48)C=MN^(*)R(49)-,

M Sauerstoff,

A Sauerstoff, NR(50),

R(46) (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, (CH₂)_bC_dF_{2d+1}, -C_xH_{2x}-R(51),

b Null, 1,

d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

x Null, 1,

R(51) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,
Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, CH₃,

R(47), R(48) und R(50)

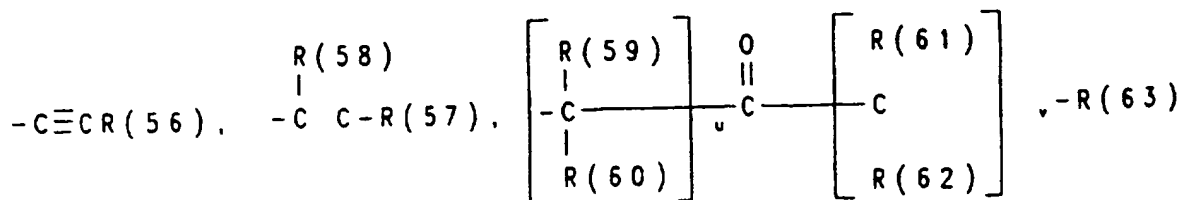
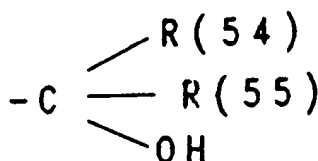
Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl,

R(49) definiert wie R(46), wobei

R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein
können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,
wobei A und N^(*) an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;

oder

R(4) -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),



R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden
-(CH₂)_y-(CHOH)₂-(CH₂)_{aa}-(CH₂OH)₁-R(71) oder
-(CH₂)_{ab}-O-(CH₂-CH₂O)_{ac}-R(72),

R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,

u 1, 2,

v Null, 1, 2,

y, z, aa gleich oder verschieden

Null, 1, 2,

l 1, 2, 3,

R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden

Wasserstoff, CH₃,

oder

R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom ein (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R(63)

H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -C₆H_{2e}-R(73),

e Null, 1, 2,

R(56), R(57) und R(73) unabhängig

Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder CH₃,

oder

R(56), R(57) und R(73) unabhängig

(C₁-C₉)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;

R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62)

Wasserstoff oder Methyl,

oder

R(4) R(76)-NH-SO₂-,

R(76) R(77)R(78)N-(C = Y')-,

Y' Sauerstoff, S, N-R(79),

R(77) und R(78) gleich oder verschieden

H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C₁H_{2f}-R(80),

f Null, 1,

R(80)

(C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches unsubstituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methoxy oder CH₃, oder R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, H-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei

R(79) wie R(77) definiert ist,

oder

R(4) NR(84)R(85),

R(84), R(85) unabhängig voneinander

H, (C₁-C₄)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

oder von denen eine oder zwei CH₂-Gruppen durch CH-CH₃ ersetzt sein können.

3. Heteroaroylguanidine I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:

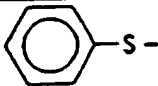
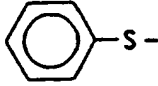

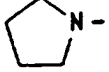
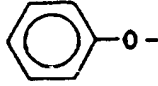
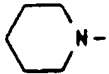

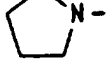
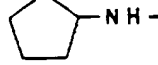
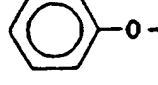
R(1)

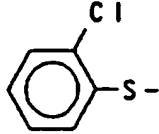
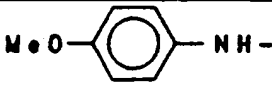
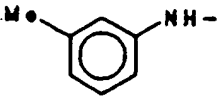
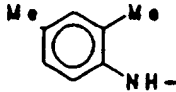

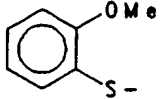
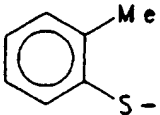
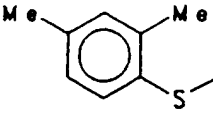

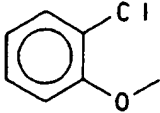
-CO-N = C(NH₂)₂


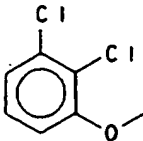

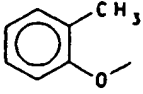

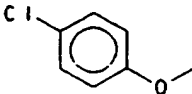

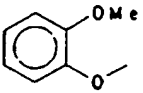

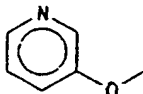
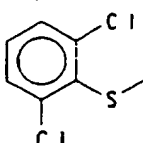
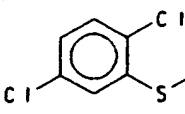

HA

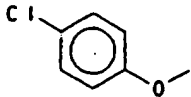
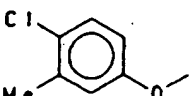
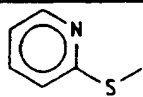
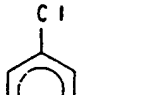

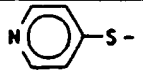


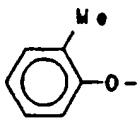
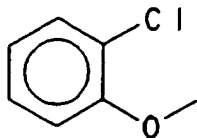
S, O, NH, NCH₃

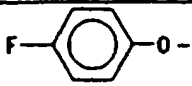
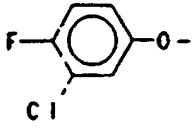
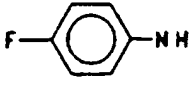
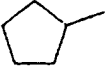
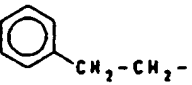
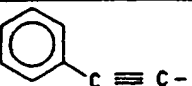
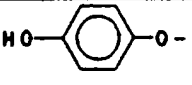

und die Reste R(2) bis R(4) wie folgt kombiniert sind:



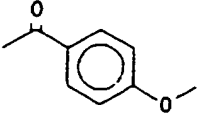
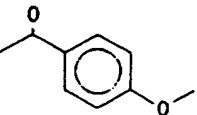
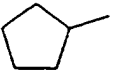
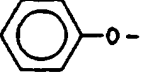


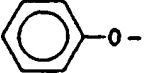

R(2)	R(3)	R(4)
H	n-BuNH-	Cl
H	H ₂ NSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂	
H		Me
H		
H		Me
H		Cl
H		MeSO ₂ ⁻
H	MeSO ₂	NH ₂
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	


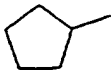
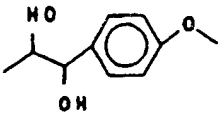

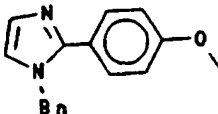
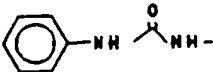
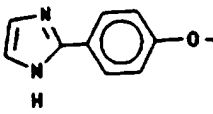
5	H	MeSO ₂ ⁻	
10	H	MeSO ₂ ⁻	
15	H	MeSO ₂ ⁻	
20	H	MeSO ₂ ⁻	
25	H	Cl ⁻	
30	H	MeSO ₂ ⁻	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O ⁻
	H	MeSO ₂ ⁻	
35	H	MeSO ₂ ⁻	
40	H	MeSO ₂	
45	H		
50	H		

H		
H		
H		
H		
H		
H	MeSO ₂ -	
H	MeSO ₂ -	
Me	Me	H
H	MeSO ₂ -	i-Pr
H	CF ₃	H
H		Cl
H	MeSO ₂ -	MeNH-
H	MeSO ₂ -	Et ₂ N-

	H	t-Bu	OH
5	H	MeSO ₂ ⁻	
10	H	MeSO ₂ ⁻	
15	H	MeSO ₂ ⁻	
20	H	MeSO ₂ ⁻	
25	H	MeSO ₂ ⁻	
30	H	MeSO ₂ ⁻	2-Naphthyl
	H	MeSO ₂ ⁻	
35	H		Me
40	H		
	H	Cl	Et ₂ N-
	H	Me ₂ N-	H
45	H	MeSO ₂ ⁻	
50			
55			

H	Br	NH ₂
H	Cl	H
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
H	CF ₃	CF ₃
H	Me	Me
H	I	CF ₃
H	Me	H
H	H	t-Bu
H	MeSO ₂ ⁻	
H	Me	Cl
H	Br	Me
H	Cl	MeO-
H	MeCO-	
H	Br	Br
H	MeSO ₂ ⁻	
H	MeSO ₂ ⁻	
NH ₂	Br	Me
H	Me ₂ N-	t-Bu
H	MeSO ₂ ⁻	
H		H

H		MeO-
H	Me	Br
H	Cl	F
H	t-Bu	H
NH ₂	Cl	H
H		Me ₂ N
H	Me ₂ N	Cl
H	MeSO ₂ -	7-Isochinolinoxy
H	MeSO ₂ -	6-Chinolinoxy
H	MeSO ₂ -	
H	MeSO ₂ -	
H	MeSO ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -
H	MeSO ₂ -	
H	Me ₂ N-	
H	Me ₂ N-	
H	Me	Me ₂ N-
H		
H	Me	
H	Cl	i-Pr

H		i-Pr
H	MeSO ₂ ⁻	5-Chinolinox
H		CF ₃
H	i-Pr	MeSO ₂ ⁻
H	i-Pr	CF ₃
H	H	i-Pr
NH ₂	Br	Br
H	MeSO ₂ ⁻	
H		MeSO ₂ ⁻
H	MeSO ₂ ⁻	
H	Cl	
H	Me ₂ N	i-Pr
H	MeHN-	i-Pr
H	Cl	Cl
H	Cl	H ₂ N-
H	Cl	H ₂ N
H	MeSO ₂ ⁻	

5

10

15

20

25

30

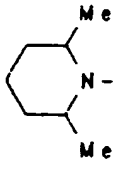
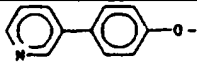
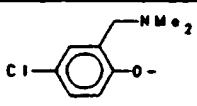
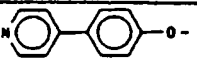
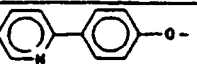
35

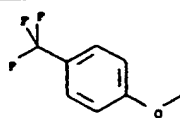
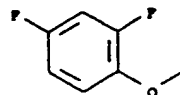
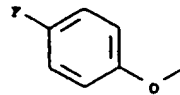
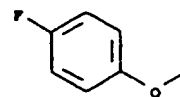
40

45

50

55

H	MeSO ₂ -	
H	Me ₂ N-	i-Pr
CF ₃	H	CF ₃
H	Br	Me
H	Me	Cl
H	Me ₂ N	Me
H	CF ₃	MeHN-
H	CH ₃ CO-	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂
H	MeSO ₂ -	
H	CF ₃ -O-	H
H	Me	Me ₂ N
H	Cl	Me ₂ N-
H	MeSO ₂ -	
H	CH ₃ CO-	i-Pr
H	Br	BnO-
H	CF ₃	Br
H	i-Pr	MeO-
H	MeSO ₂ -	
H	MeSO ₂ -	
H	MeO-	t-Bu
H	Br	i-Pr
CF ₃	H	H
H	CF ₃	F

H	Ph	CF ₃
H	CF ₃	1-Imidazolyl
H	MeCO-	t-Butylmethyl
H	Br	F
H	Br	MeO-
H	CF ₃	PhO-
H	CF ₃	Cyclopentyl
H	MeSO ₂ -	Cyclobutyl
H	Me	CF ₃
H	MeSO ₂ -	
H	OH	t-Butyl
H	Cl	OMe
H	CF ₃	i-Pr
F	CF ₃	H
F	H	CF ₃
H	t-Butyl	OMe
H	MeCO-	
H	MeCO-	
H	t-Butyl	i-Butyl
H	CF ₃ CF ₂ -	i-Propyl
H	CF ₃ -SO ₂ -	
Cl	CF ₃	H

5

10

15

20

25

30

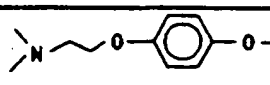
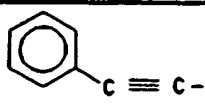
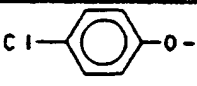
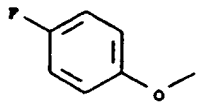
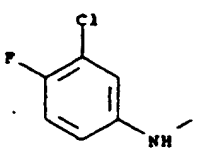
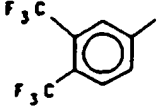
35

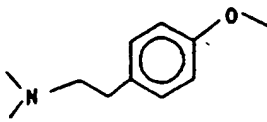
40

45

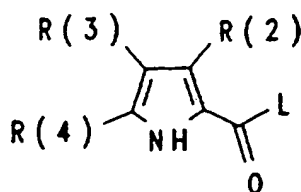
50

55

	Cl	H	CF ₃
	H	H	Perfluoro-i-propyl
5	H	H	H
	H	MeSO ₂	
10	H	H	Perfluoro-n-propyl
	H	CF ₃	
15	H	CF ₃	
20	H	CF ₃	
25	H	F	CF ₃
	H	MeSO ₂ -	
30	H	t-Butyl	i-Propyl
35	H	t-Butyl	n-Butyl
	H	i-Propyl	F
40	H	i-Butyl	F
	H	Cl	1-Imidazolyl
	H	H	CF ₃ -CF ₂ -
45	H	H	CF ₃
50	H	H	

H	MeSO ₂	
H	CF ₃ SO ₂	i-Propyl

4. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



- mit Guanidin umgesetzt, worin L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht.
5. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zu Behandlung von Arrhythmien.
6. Methode zum Behandeln von Arrhythmien, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit den üblichen Zusatzstoffen versetzt und in einer geeigneten Darreichungsform verabreicht.
7. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Herzinfarkts.
8. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der Angina Pectoris.
9. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens.
10. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.
11. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.
12. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.
13. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.
14. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

15. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und somit ihre Verwendung als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Prostatahyperplasie.

16. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines wissenschaftlichen Tools zur Inhibition des Na^+/H^+ -Exchangers, zur Diagnose der Hypertonie und proliferativer Erkrankungen.

17. Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 676 395 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:

06.03.1996 Patentblatt 1996/10

(43) Veröffentlichungstag A2:

11.10.1995 Patentblatt 1995/41

(21) Anmeldenummer: 95105088.9

(22) Anmeldetag: 05.04.1995

(51) Int. Cl.⁶: C07D 207/40, C07D 333/38,
C07D 307/68, C07D 401/12,
C07D 409/12, C07D 405/12,
C07D 409/04, C07D 405/04,
C07D 403/04, C07D 403/12,
A61K 31/40, A61K 31/38,
A61K 31/34, A61K 31/44,
A61K 31/47, A61K 31/415

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT
SE

(30) Priorität: 11.04.1994 DE 4412334

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

D-65929 Frankfurt am Main (DE)

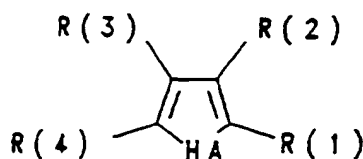
(72) Erfinder:

- Kleemann, Heinz-Werner, Dr.
D-65474 Bischofsheim (DE)

- Lang, Hans-Jochen, Dr.
D-65719 Hofheim (DE)
- Schwark, Jan-Robert, Dr.
D-65929 Frankfurt (DE)
- Weichert, Andreas, Dr.
D-63329 Egelsbach (DE)
- Scholz, Wolfgang, Dr.
D-65760 Eschborn (DE)
- Albus, Udo, Dr.
D-61197 Florstadt (DE)

(54) **Substituierte N-Heteroaroylguanidine, als Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters, als Antiarrhythmika und als Inhibitoren der Proliferation von Zellen**

(57) Die Erfindung betrifft Heteroaroylguanidine der Formel I



worin bedeuten:

HA SO_m, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, -C_{am}H_{2am}R(81),

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N=C(NH₂)₂,

und der jeweils andere

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C₁-C₃)-Alkyl, -OR(6), C_rF_{2r+1}, -CO-N=C(NH₂)₂, -NR(6)R(7),

R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl,

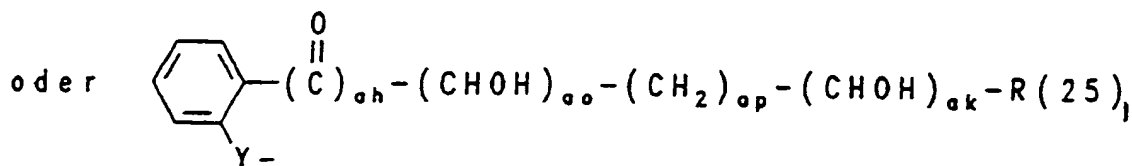
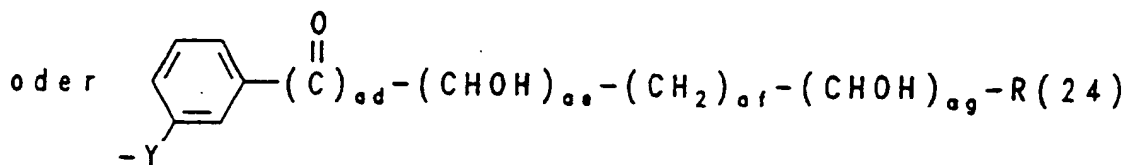
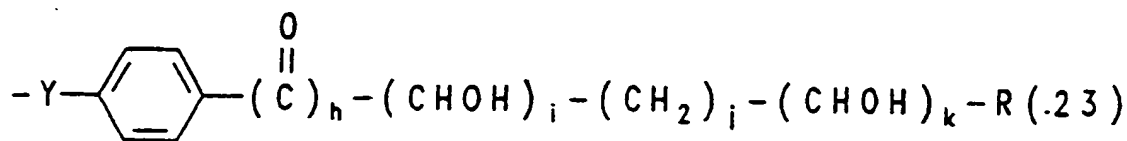
r 1, 2, 3, 4,

R(3), R(4) unabhängig voneinander

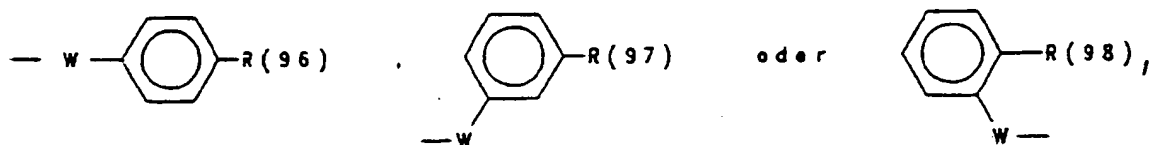
Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH₂)_p-(C_q-F_{2q+1}), R(8)-SO_{bm}, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R(12)R(13)N-

SO₂,

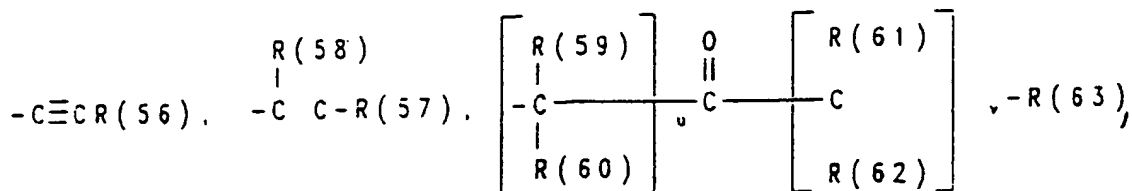
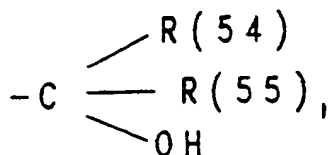
(C₂-C₈)-Alkyl, -C₂₁H₂₁R(18), (C₁-C₉)-Heteroaryl,



(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, -C₉H₂₉R(26), SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35):



R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂, R(46)X(1)-, -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),



R(76)-NH-SO₂, R(76)R(77)R(78)N-(C=Y)-, NR(84)R(85):

worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben; wobei jedoch Verbindungen ausgenommen sind, worin R(1) CON=C(NH₂)₂, R(2)H, R(3)H, HA O und R(4) Ethyl, Methyl oder H bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I haben sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften.

EP 0 676 395 A3

Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden.

Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen.

Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 95 10 5088

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 79, no. 9, 3.September 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 53170t, SKVORTSOV I.M. & ALEKSASHIN Y.V. 'Furoyl- or tetrahydrofuroylguanidines' Seite 352; Spalte 2; * Zusammenfassung * & SU-A-380 651 (SARATOV STATE UNIVERSITY) 15.Mai 1973	1, 17	C07D207/40 C07D333/38 C07D307/68 C07D401/12 C07D409/12 C07D405/12 C07D409/04 C07D405/04 C07D403/04 C07D403/12 A61K31/40 A61K31/38 A61K31/34 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/415
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 17, 25.April 1977 Columbus, Ohio, US; abstract no. 121071h, STOLYARCHUK A.A. ET AL. 'Synthesis of furoylguanidines and comparison of their pharmacological properties with the properties of furoylureas' Seite 522; Spalte 2; * Zusammenfassung * & KHIM.-FARM. ZH., Bd. 10, Nr. 7, - 1976 Seiten 72-77,	1, 17	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) C07D A61K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 15.Dezember 1995	Prüfer Hartrampf, G
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : aichtchriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument I : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 10 5088

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 9, 27.August 1984 Columbus, Ohio, US; abstract no. 72124v, ALEKSASHIN, Y.V. & BREGA V.D. 'Spectral characteristics of ureides, thioureides, isoselenoureides, and guanidines' Seite 593; Spalte 2; * Zusammenfassung * & NUKLEOFIL'NYE REAKTS. KARBONIL'NYKH SOEDIN, 1982 Seiten 98-100, ---	1	
Y	FR-A-2 001 036 (ISTITUTO FARMACOLOGICO SERONO S.P.A.) 19.September 1969 * Verbindung (Ia) * * Ansprüche 2,7 * ---	1-5,7-17	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Y	DE-A-20 65 430 (FERLUX) 25.Oktober 1973 * Seite 10 - Seite 12; Ansprüche 1,4; Beispiel II * ---	1-5,7-17	
Y	THE JOURNAL OF MEMBRANE BIOLOGY, Bd. 120, 1991 Seiten 41-49, ESCOBALES N. & FIGUEROA J. 'Na ⁺ /Na ⁺ exchange and Na ⁺ /H ⁺ antiport in rabbit erythrocytes: Two distinct transport systems' * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	
	-/--		



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 10 5088

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
Y	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 184, Nr. 1, 15.April 1992 Seiten 112-117, SCHMID A. ET AL. 'Na ⁺ /H ⁺ exchange in porcine cerebral capillary endothelial cells is inhibited by a benzoylguanidine derivative' * das ganze Dokument *	1-5,7-17	
Y	MEDIZINISCHE KLINIK, Bd. 87, Nr. 7, 15.Juli 1992 Seiten 378-384, DÜSING R. ET AL. 'Zur klinischen Bedeutung des Na ⁺ /H ⁺ -Antiports' * das ganze Dokument *	1-5,7-17	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
P,Y	EP-A-0 622 356 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) 2.November 1994 * das ganze Dokument *	1-5,7-17	
P,Y	EP-A-0 639 573 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 22.Februar 1995 * das ganze Dokument *	1-5,7-17	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 13, 30.März 1970 Columbus, Ohio, US; abstract no. 66928b, FUJIMOTO M. 'Isoxazoly carbonylureas' Seite 401; Spalte 1; * Zusammenfassung * & JP-A-44 030 268 (SHIONOGI AND CO., LTD.) 6.Dezember 1969	1-5,7-17	
A	DE-A-19 65 267 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL COMPANY LTD.) 16.Juli 1970 * das ganze Dokument *	1-5,7-17	
	--- -/--		



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 10 5088

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
A	DE-A-20 55 727 (SHIONOGI & CO. LTD.) 19.Mai 1971 * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	
A	EP-A-0 416 499 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 13.März 1991 * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	
A	WO-A-93 04048 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH AND BOEHRINGER INGELHEIM KG) 4.März 1993 * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	
A	EP-A-0 556 672 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 25.August 1993 * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 556 673 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 25.August 1993 * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	
A	EP-A-0 556 674 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 25.August 1993 * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	
A	EP-A-0 577 024 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 5.Januar 1994 * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	
A	EP-A-0 589 336 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 30.März 1994 * das ganze Dokument * ---	1-5,7-17	
A	EP-A-0 590 455 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 6.April 1994 * das ganze Dokument * -----	1-5,7-17	



EP 95 10 5088

-C-

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE

Vollständig recherchierte Ansprüche : 1-5,7-17

Unvollständig recherchierter Anspruch: 6

Bemerkung: Obwohl der Anspruch 6
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des
menschlichen/tierischen Körpers
(Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/
tierischen Körper vorgenommen wird,) bezieht
(Art. 52(4)EPU), wurde die
Recherche durchgeführt und gründete sich auf
die angeführten Wirkungen der Verbindung/
Zusammensetzung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.